



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

(18. 11. 2004)

REC'D 19 NOV 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03425693.3

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



PCT/EP200 4 / 0 5 2 6 2 6

Anmeldung Nr:
Application no.: 03425693.3
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 28.10.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Adorkem Technology SpA
Piazza della Repubblica 28
20141 Milano
ITALIE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

G07D307/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

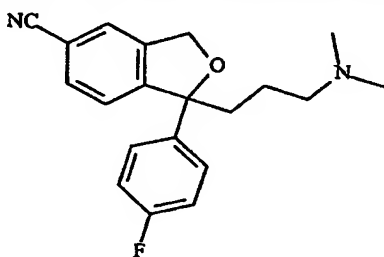
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CITALOPRAM

La presente invenzione concerne un procedimento per la preparazione, con una sola serie di reazioni, del 1-[3-(dimetilammino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzofurancarbonitrile e dei suoi sali farmaceuticamente accettabili.

STATO DELL'ARTE

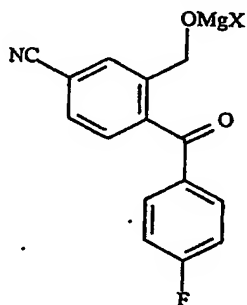
Il suddetto composto, la cui formula di struttura è qui sotto riportata,



è un ben noto principio attivo, meglio conosciuto con la sua Denominazione Comune Internazionale "citalopram", che viene utilizzato sotto forma di bromidrato per la preparazione di composizioni farmaceutiche destinate al trattamento della depressione.

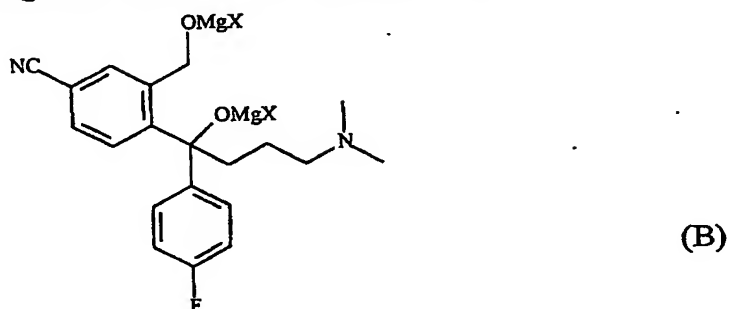
Il citalopram è stato descritto per la prima volta nella domanda di brevetto belga BE-850401 (e nel corrispondente brevetto statunitense US 4,136,193); numerosi documenti brevettuali hanno inoltre per oggetto metodi per la sua preparazione.

In particolare, il documento EP-171943 descrive un metodo di sintesi che prevede due reazioni di Grignard consecutive a partire dalla 5-cianoftalide, la prima con 4-fluorofenilmagnesio bromuro e la seconda, sul derivato magnesiano così ottenuto (formula A),

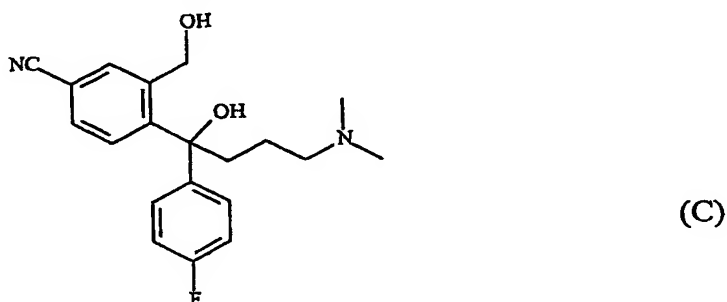


(A)

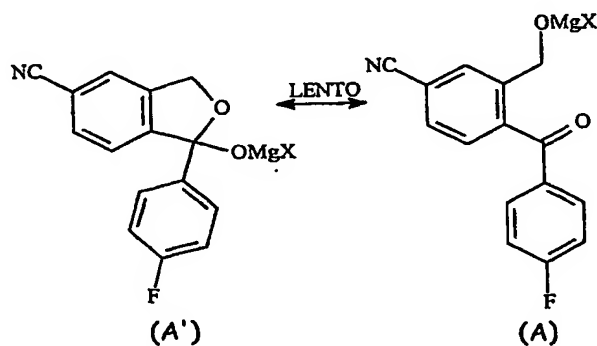
con 3-(dimetilamino)propilmagnesio cloruro per ottenere prima un intermedio magnesiaco (formula B)



e successivamente, in seguito ad idrolisi acida, un diolo (formula C) precursore del citalopram.



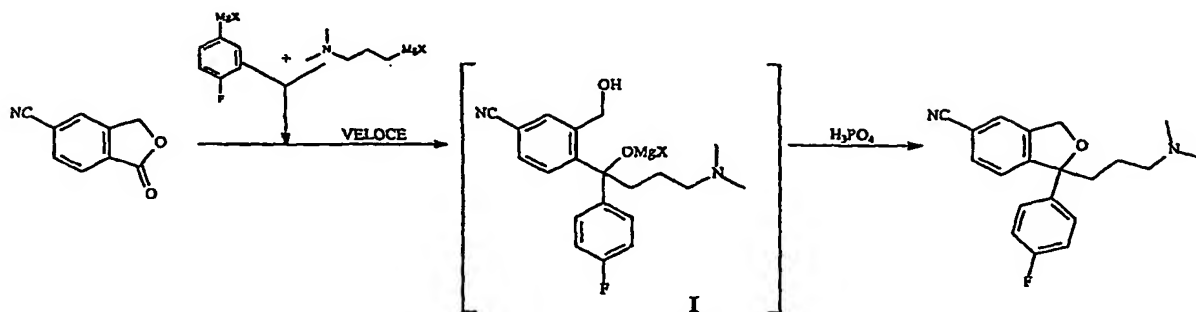
In particolare EP-171943 descrive come un meccanismo lento la reazione tra 4-fluorofenilmagnesio bromuro e la 5-cianofalde al punto da affermare che l'intermedio di formula (A) si forma in seguito ad una lenta trasformazione di un altro intermedio (A') come qui descritto:



La successiva reazione tra l'intermedio (A) e 3-(dimetilamino)propilmagnesio cloruro è descritta anch'essa come lenta (negli esempi è previsto un tempo di reazione di una notte).

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione permette la preparazione di citalopram da 5-cianoftalide secondo lo schema di reazione qui sotto riportato:



dove X è un alogeno, preferibilmente cloro o bromo.

Tale procedimento è molto semplice e veloce, non prevede la formazione dei sopra citati intermedi (A),(A') e (C) e permette di ottenere il citalopram senza dover isolare l'intermedio I.

Più nel dettaglio, l'intermedio I viene sintetizzato dalla 5-cianoftalide aggiungendo una miscela costituita da 4-fluorofenil magnesio bromuro e 3-dimetilamminopropil magnesio cloruro. Tale reazione, contrariamente a quanto descritto in EP-171943, è praticamente istantanea; inoltre, terminata l'aggiunta della miscela si può quindi procedere alla successiva ciclizzazione aggiungendo direttamente un acido (preferibilmente acido orto fosforico all'85%) alla miscela di reazione, con evidenti vantaggi dal punto di vista operativo; dopo avere distillato il solvente (preferenzialmente tetraidrofurano) la reazione è completa in circa 2 ore. Il successivo isolamento del citalopram avviene con i consueti metodi di estrazione.

La presente invenzione ha pertanto per oggetto un procedimento per la preparazione di citalopram caratterizzato dal fatto che:

- a) si tratta la 5-cianoftalide con una miscela costituita da 4-fluorofenil magnesio alogenuro e 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro;
- b) la miscela così ottenuta è trattata con un acido organico o inorganico avente un pK compreso tra 0 e 3, preferibilmente tra 2 e 3.

In uno degli aspetti preferenziali dell'invenzione, si utilizzano 4-fluorofenil magnesio bromuro e 3-dimetilamminopropil magnesio cloruro; inoltre, detto acido avente pK compreso tra 0 e 3 è preferibilmente acido ortofosforico.

Secondo un modo di procedere preferenziale, il procedimento della seguente invenzione viene condotto "one pot", vale a dire senza isolare i prodotti intermedi fino a ottenimento del citalopram.

La reazione viene preferibilmente condotta in un solvente organico polare aprotico, preferibilmente in tetraidrofurano e/o toluene. In pratica si prepara la soluzione di Grignard aggiungendo una soluzione di 4-fluorobromobenzene nel suddetto solvente organico a magnesio in trucioli in presenza di tracce di iodio alla temperatura di riflusso del solvente (ad una temperatura di $50\div 70^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a circa 70°C per il tetraidrofurano) e, dopo circa 30 minuti, si porta a temperatura ambiente. Separatamente si aggiunge una soluzione di etilbromuro nel medesimo solvente organico a magnesio a trucioli in presenza di tracce di iodio alla temperatura di riflusso del solvente; mantenendo la miscela a questa temperatura si aggiunge 3-dimetilamminopropil cloruro nel suddetto solvente, mantenendo a riflusso per circa ulteriori 30 minuti, terminati i quali si porta a temperatura ambiente. Le due soluzioni vengono quindi mescolate tra loro a temperatura ambiente.

La miscela viene aggiunta ad una sospensione della 5-cianofalide nello stesso solvente organico polare aprotico, preferibilmente tetraidrofurano, a $-20\div +20^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a $-10\div 0^{\circ}\text{C}$. Al fine aggiunta la reazione è normalmente terminata. Alla miscela di reazione viene quindi aggiunto l'acido avente pK compreso tra 0 e 3, preferibilmente acido orto-fosforico, a $-10\div +20^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a $0\div +10^{\circ}\text{C}$, e successivamente scaldata a $55\div 85^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a circa 65°C , per distillare il tetraidrofurano. Terminata la distillazione si tiene a $60\div 90^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a $70\div 80^{\circ}\text{C}$ per $1\div 3$ ore, preferibilmente per circa 2 ore ottenendo citalopram.

Secondo uno degli aspetti preferenziali della reazione vengono utilizzate da 1.8 a 2.0 moli di 4-fluorofenil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.8, e da 1.09 a 1.2 moli di 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.1, per mole di 5-cianofalide.

Secondo la migliore realizzazione dell'invenzione, per minimizzare la produzione di possibili sottoprodotti non desiderati, sono utilizzate da 1.7 a 1.6 moli di 4-fluorofenil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.64, per mole di 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro; tale rapporto molare può essere ad

esempio ottenuto mescolando 3.4 parti in peso di soluzione al 20% di 4-fluorofenilmagnesio alogenuro in detto solvente organico e 1 parte in peso di soluzione al 30% di dimetilamminopropilmagnesio cloruro in detto solvente organico.

La reazione è inoltre condotta in da 1.0 a 1.6 litri di solvente, preferibilmente in circa 1.2 litri, per mole di 5-cianofalide.

L'acido avente pK compreso tra 0 e 3, e in particolare l'acido orto-fosforico, è normalmente utilizzato ad una concentrazione compresa tra il 55 ed il 95% in peso, una concentrazione di circa l'85% essendo particolarmente preferita.

L'isolamento del citalopram avviene estraendo preferenzialmente con toluolo/acqua prima in ambiente acido e poi in ambiente basico.

Complessivamente l'invenzione consente di diminuire drasticamente i tempi di reazione e di lavorazione seguendo una via di sintesi innovativa e particolarmente semplice. Gli esempi che seguono hanno valore unicamente illustrativo e non limitativo dell'invenzione.

ESEMPI

1) Soluzione al 20% di 4-fluorofenilmagnesio bromuro in tetraidrofurano

In un pallone da 4 litri si caricano, in atmosfera d'azoto e a temperatura ambiente, 53.5 g di magnesio in trucioli (2.2 moli) e 0.3 g di iodio in scaglie, poi si riscalda la miscela a 70°C e vi si fa gocciolare in un'ora una soluzione di 369.5 g (2.11 moli) di 4-fluorobromobenzene in 1960 ml di tetraidrofurano (5.3 volumi rispetto 4-fluorobromobenzene). Terminata l'aggiunta si riscalda la miscela a riflusso a 68÷70°C per 30 minuti, quindi si raffredda la soluzione ottenuta a 25°C.

Si ottengono così 2000 g di una soluzione al 20% di 4-fluorofenilmagnesio bromuro, da conservare al riparo dalla luce e in atmosfera d'azoto.

2) Soluzione al 30% di dimetilamminopropilmagnesio cloruro in tetraidrofurano

In un pallone da 2 litri si caricano, in atmosfera d'azoto e a temperatura ambiente, 39.22 g (1.61 moli) di magnesio in trucioli e 0.3 g di iodio in scaglie, poi si riscalda la miscela a 70°C e vi si fa gocciolare in 15 minuti una soluzione di 4.53 ml (0.061 moli) di etilbromuro in 72 ml di tetraidrofurano. Si ha un rapido innesco della reazione. Si inizia l'aggiunta a filo della soluzione di 208.77 g (1.90 moli) di

dimetilamminopropil cloruro in 545 ml di tetraidrofurano. Terminata l'aggiunta si riscalda la miscela a riflusso a $68\div 70^{\circ}\text{C}$ per 30 minuti, quindi si raffredda la soluzione ottenuta a 25°C . Si ottengono così 774.1 g di una soluzione al 30% di dimetilamminopropilmagnesio cloruro, da conservare al riparo dalla luce e in atmosfera d'azoto.

3) Citalopram (sintesi)

Si prepara a temperatura ambiente una miscela costituita da 1150 g (1.15 moli) di una soluzione al 20% di 4-fluorofenilmagnesio bromuro e 338 g (0.69 moli) di una soluzione al 30% di dimetilamminopropilmagnesio cloruro.

Ad una sospensione di 100 g (0.63 moli) di 5-cianoftalide in 750 ml di tetraidrofurano, in atmosfera d'azoto, a $-10\div 0^{\circ}\text{C}$, si aggiunge la miscela prima preparata in circa 2 ore. Terminata l'aggiunta (vedi nota 1) si gocciolano 550 ml di acido orto fosforico all'85% mantenendo la temperatura sotto 10°C . A gocciolamento ultimato si scalda a 66°C e si distilla in pressione atmosferica il tetraidrofurano quindi si scalda a $70\div 80^{\circ}\text{C}$ per 2 ore. Da controllo HPLC la reazione è terminata. Si aggiunge 1100 ml di acqua e 650 ml di toluolo.

Si separano le fasi; la fase acquosa si controestrae con ulteriori 200 ml di toluolo. La fase acquosa ottenuta si aggiunge di 9 g di carbone decolorante, si lascia in agitazione un'ora a 25°C , si filtra su supra e si lava 3 volte con acqua (3x50ml). Il filtrato si raffredda a $5-10^{\circ}\text{C}$, si aggiunge di 650 ml di toluolo e con circa 1300 ml di ammoniacca acquosa al 30% (tenendo la temperatura sotto 15°C) si porta il pH da 1 a circa 9.5. Si filtrano i sali eventualmente indisciolti lavando il pannello con toluolo (circa 200 ml), si separano le fasi. Alla fase organica si aggiunge 300 ml di acqua e si separano le fasi. La fase organica si porta a residuo oleoso costituito da citalopram grezzo. Citalopram grezzo: 177 g

4) Citalopram bromidrato (salificazione)

Si sciolgono 177 g di citalopram grezzo ottenuto nello step precedente in 300 ml di acetone; si raffredda a $0\div 5^{\circ}\text{C}$ e si porta il pH a 1 con 30 ml circa di acido bromidrico al 62%. Si lascia sotto agitazione per un'ora a $0\div 5^{\circ}\text{C}$. Si evapora sotto vuoto fino a residuo, si aggiungono 200 ml di acetone, si evapora sotto vuoto a 40°C ; al residuo ottenuto si aggiungono 250 ml di acetone e si lascia sotto agitazione per una notte a $0\div 5^{\circ}\text{C}$. Si filtra e si lava il pannello 3 volte con 50 ml

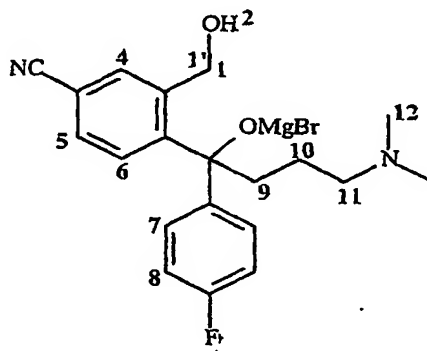
di acetone a 0+5°C. Si essicca sotto vuoto a 60°C. Citalopram bromidrato grezzo: 95.1g

5) Citalopram bromidrato (purificazione)

In un pallone da 500 ml si sospendono 95 g di citalopram bromidrato grezzo in 192 ml di acqua demineralizzata, sotto agitazione si scalda a 60°C a dare una soluzione. Si aggiungono 5.7 g di carbone e si lascia 30 minuti sotto agitazione a 60°C. Si filtra a caldo su setto lavando 2 volte con acqua demi a 60°C (2x25 ml). Si trasferisce la soluzione filtrata in un reattore da 500 ml. Si porta a 0°C e si lascia in agitazione una notte. Il giorno seguente si aggiungono 140 ml di acqua demi e si lascia a 0°C in agitazione per 5 ore. Si filtra lavando il pannello 2 volte con 70 ml di acqua demi fredda. Si essicca sotto vuoto a 60°C. Citalopram bromidrato puro: 68.8g (Resa molare: 27%; Resa p/p: 68.8%).

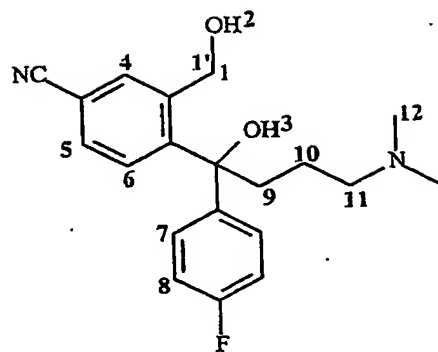
NOTA 1: Terminata l'aggiunta della miscela dei 2 Grignard alla sospensione di 5-cianoftalide, si esegue NMR (BRUKER AMX 3-400) su un'aliquota di reazione.

¹ H-NMR (DMSO-d ₆)			
δ(ppm)	Molteplicità	N° H	Attribuzione
7.83-7.70	m	3	H4, H5, H6
7.22-7.05	m	4	H7, H8
5.1	s	1	H2
4.52-4.48	d	1	H1
4.00-3.96	d	1	H1'
2.98-2.16	m	6	H9, H10, H11
1.69	s	6	H12



Tale ¹H-NMR viene confrontato con il composto avente i 2 gruppi ossidrilici liberi descritto in EP-171943, qui sotto riportato. Da tale confronto si evidenzia che il segnale a 6.50 ppm, corrispondente all'idrossile in posizione 3, è assente nell'intermedio I.

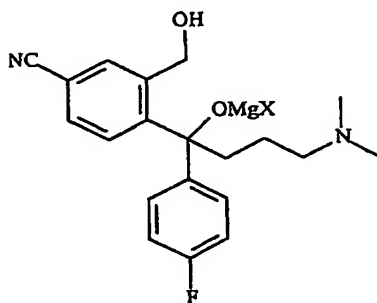
¹ H-NMR (DMSO-d6)			
δ(ppm)	Molteplicità	N° H	Attribuzione
7.89-7.74	m	3	H4, H5, H6
7.27-7.07	m	4	H7, H8
6.50	s	1	H3
5.16	s	1	H2
4.60-4.56	d	1	H1
4.08-4.04	d	1	H1'
2.29-2.23	m	2	H9
2.16-2.11	m	2	H11
2.01	s	6	H12
1.39-1.19	m	2	H10



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di citalopram caratterizzato dal fatto che (a) si tratta la 5-cianoftalide con una miscela costituita da 4-fluorofenil magnesio alogenuro e 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro e (b) la miscela così ottenuta è trattata con un acido organico o inorganico.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che sono utilizzate da 1.8 a 2.0 moli di 4-fluorofenil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.8, per mole di 5-cianoftalide.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che sono utilizzate da 1.09 a 1.2 moli di 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.1, per mole di 5-cianoftalide.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che sono utilizzate da 1.7 a 1.6 moli di 4-fluorofenil magnesio alogenuro, preferenzialmente circa 1.64, per mole di 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro.
5. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-4 caratterizzato dal fatto che detto 4-fluorofenil magnesio alogenuro è un bromuro.
6. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-4 caratterizzato dal fatto che detto 3-dimetilamminopropil magnesio alogenuro è un cloruro.
7. Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che detto acido ha un pK compreso tra 0 e 3, preferibilmente tra 2 e 3.
8. Procedimento secondo la rivendicazione 7 caratterizzato dal fatto che detto acido è acido ortofosforico.
9. Procedimento secondo le rivendicazioni 7-8 caratterizzato dal fatto che detto acido è utilizzato ad una concentrazione compresa tra il 55 ed il 95% in peso, preferibilmente ad una concentrazione di circa l'85% in peso.
10. Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto di essere effettuato in un solvente organico polare aprotico.
11. Procedimento secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto di essere effettuato in da 1.0 a 1.6 litri di solvente, preferibilmente in circa 1.2 litri, per mole di 5-cianoftalide.

12. Procedimento secondo le rivendicazioni 10-11 caratterizzato dal fatto che detto solvente è selezionato tra tetraidrofurano e/o toluene.
13. Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che il passaggio (a) è effettuato a $-20 \div +20^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a $-10 \div 0^{\circ}\text{C}$.
14. Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che il passaggio (b) è effettuato a $-10 \div +20^{\circ}\text{C}$, preferibilmente a $0 \div +10^{\circ}\text{C}$.
15. Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto di essere effettuato senza isolare i prodotti intermedi.
16. Composto avente formula



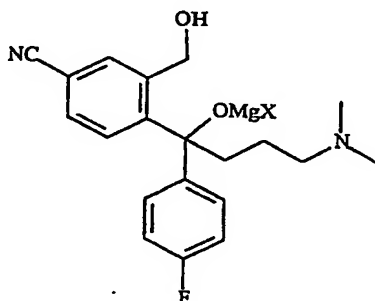
dove X è un alogeno, preferibilmente cloro o bromo.

17. Uso di un composto secondo la rivendicazione 16 quale intermedio nella preparazione del citalopram.

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CITALOPRAM

RIASSUNTO

Si descrive un procedimento per la preparazione del citalopram e dei suoi sali farmaceuticamente accettabili a partire dalla 5-cianofalde per reazione con una miscela costituita da 4-fluorofenil magnesio bromuro e 3-dimetilamminopropil magnesio cloruro. Si ottiene l'intermedio qui sotto riportato,



dove X è un alogeno, preferibilmente cloro o bromo, che viene ciclizzato senza ulteriori isolamenti.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.